

Déficit de factor VII

Reporte de dos casos en el Servicio de Hematooncología Pediátrica del Hospital Universitario San Ignacio

ANGÉLICA ÁLVAREZ¹, JULIA MÁRQUEZ², JHAIR VARGAS², MARTHA VIZCAÍNO³,
ILIANA DE LOS REYES³, CAROLINA GUZMÁN³

Resumen

La deficiencia del factor VII es una enfermedad hemorrágica rara, causada por la disminución o ausencia de este factor de la coagulación; menos de 200 casos se han reportado desde que se describió por primera vez en 1951.

Es un trastorno autonómico recesivo que puede afectar a varios miembros de una familia. Su prevalencia es de 1:500.000 (0,5% de todos los trastornos hereditarios de la coagulación) y su distribución es igual entre los sexos. El defecto está localizado en el cromosoma 13q34.

Sólo los individuos homocigotos o heterocigotos compuestos, es decir, que son portadores de dos mutaciones diferentes, presentan manifestaciones hemorrágicas. Los heterocigotos son asintomáticos.

El déficit puede ser cualitativo o cuantitativo.

La forma de presentación clínica es variable y la seriedad de las hemorragias no guarda relación directa con los niveles de factor VII o su actividad.

El cuadro clínico puede ser muy grave y se puede presentar hemorragia intracerebral temprana, hemartrosis o manifestaciones moderadas, dadas por sangrado mucocutáneo o hemorragia tras una intervención quirúrgica; algunos casos pueden cursar asintomáticos, a pesar de valores muy bajos de factor VII.

El diagnóstico se hace mediante pruebas de coagulación, al encontrar un tiempo de protrombina prolongado con un tiempo parcial de tromboplastina normal y con la posterior cuantificación de factor VII disminuido (valores normales de 70 a 130%).

Palabras clave

trastornos congénitos de la coagulación, déficit de factor VII, diagnóstico y tratamiento déficit de factor VII, concentrado de factor VII, factor VIIa recombinante, hemofilia, trombosis, hemostasia, factores dependientes de vitamina.

-
- 1 Residente de III año de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 2 Residente de III año de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada - Hospital San Rafael, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 3 Grupo de Hematooncología Pediátrica, Centro Oncológico Javeriano, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 20-08-2009

Revisado: 23-11-2009

Aceptado: 15-12-2009

Title

Factor VII deficiency

Abstract

Factor VII deficiency is a rare hemorrhagic disease caused by the decrease or absence of this coagulation factor; no more than 200 cases have been reported since it was first discovered in 1951.

It is an autosomal recessive disorder, which may affect several members of a family. Its prevalence is 1:500,000 (0.5% of all hereditary disorders of coagulation) and its distribution is the same in both genders.

The defect is located on chromosome 13q34.

Only homozygous or compound heterozygous individuals have different hemorrhagic manifestations.

The heterozygotes are asymptomatic.

The deficit may be qualitative or quantitative.

The clinical manifestations are variable and the severity of bleeding is not directly related to factor VII titers or its activity.

The clinical picture may be very severe, patients could present with an early intracerebral hemorrhage, hemarthrosis or moderate findings, given by mucocutaneous bleeding or bleeding after surgery, moreover in some cases it may be asymptomatic despite very low values of factor VII.

The diagnosis is made by coagulation tests to find a prolonged prothrombin time with a normal PTT and the subsequent quantification of factor VII decreased (VN 70-130%).

Key words

Congenital coagulation disorder, factor VII deficiency, diagnosis and management factor VII deficiency, factor VII concentrates, recombinant factor VIIa, haemophilia, thrombosis, haemostasis, vitamin K-dependent factors.

Reporte de dos casos

Reportamos los casos clínicos de dos hermanos con déficit congénito del factor VII que acudieron al Servicio de Hematooncología Pediátrica del Centro Javeriano de Oncología. La madre autorizó su presentación y reporte con fines académicos, mediante consentimiento informado.

Caso 1

Se trata de un paciente de sexo masculino, de 18 años de edad, procedente de Bogotá, producto de la segunda gestación, quien a los 5 días de vida presentó sangrado espontáneo grave en el sistema nervioso central y quedó con secuelas neurológicas permanentes (parálisis cerebral). Durante el periodo neonatal se documentó un déficit importante del factor VII (0%).

Durante toda su vida, el paciente ha requerido soporte con múltiples transfusiones de glóbulos rojos, plasma fresco y factor VII, por múltiples sangrados, incluyendo hemartrosis de rodillas, hemorragia de vías digestivas altas y bajas, epistaxis recurrentes graves, hematuria macroscópica, equimosis y hematomas múltiples en las extremidades.

Actualmente, recibe profilaxis secundaria con 600 unidades de con-

centrado de factor VII, tres veces por semana.

Caso 2

Se trata de un paciente de sexo masculino, de 16 años de edad, hermano del primer caso, procedente de Bogotá y producto de la tercera gestación. Por sus antecedentes familiares, inmediatamente después del nacimiento, se le realizaron estudios hematológicos y, también, se encontró un importante déficit de factor VII (0%), por lo cual ha requerido profilaxis desde esa edad.

Ha presentado múltiples episodios de sangrado: presentó hemorragia en el cerebelo al año de vida, sin secuelas neurológicas, hemartrosis a repetición en codos y rodillas, hemorragia de vías digestivas altas y bajas, epistaxis, hematomas y equimosis en las extremidades. También, ha requerido transfusiones en múltiples oportunidades.

Recibe profilaxis con concentrado de factor VII, 600 unidades cinco veces a la semana. Recibe más dosis que su hermano, ya que tiene mayor actividad y esto lo predispone a presentar más episodios de sangrado.

Se solicitaron niveles del factor VII a todos los miembros de la familia y se confirmó deficiencia leve del factor VII en los padres y en el hijo menor (tabla 1).

Tabla 1: Niveles de factor VII en la familia

Parentesco	Factor VII %	Síntomas
Madre	36,6	Leves: metrorragia, epistaxis, equimosis
Padre	46	Asintomático
H1	100	Sano
H2	0	Véase el caso 1
H3	0	Véase el caso 2
H4	35,8	Asintomático

Déficit de factor VII

El factor VII es una glucoproteína dependiente de la vitamina K y está formada por 406 aminoácidos con un peso molecular de 50 kDa[1]. El factor VII circula en el plasma en dos formas: la mayor cantidad, como zimógeno inactivo con una concentración de 10 nmol/kg y, en menor cantidad, como la forma activa de dos cadenas. La conversión de la forma inactiva de factor VII a la forma de las dos cadenas, ocurre por cambio de un enlace del péptido entre la arginina 152 y la isoleucina 153, lo que da como resultado una cadena ligera y una cadena pesada que contienen los extremos de NH₂ y del COOH terminal de la molécula.

El déficit de factor VII es una enfermedad hemorrágica hereditaria rara producida por el déficit o la ausencia de este factor. La deficiencia o ausencia hereditaria de este factor produce

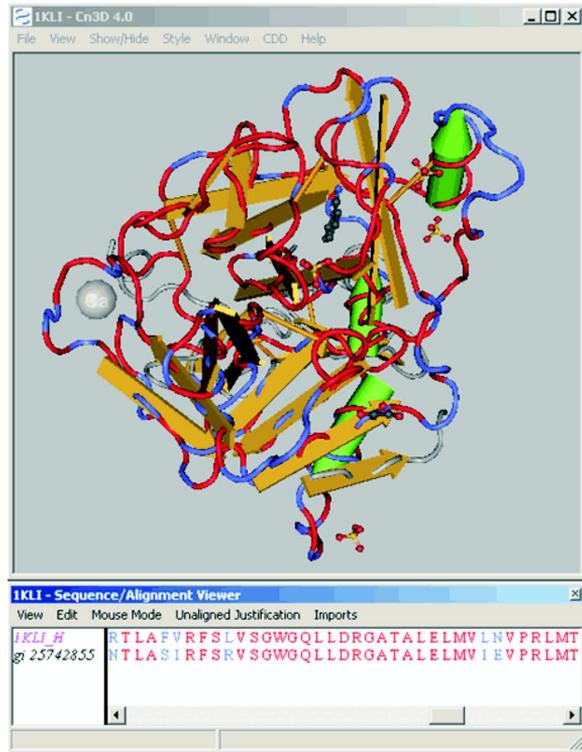


Ilustración 1. Molécula de Factor VII

hemorragia de variable seriedad, desde sangrado leve hasta hemorragia grave. Es habitual que se presenten sangrados en las intervenciones quirúrgicas y, en las mujeres, incremento del sangrado vaginal durante el ciclo menstrual[2].

Existe un alto porcentaje de pacientes asintomáticos, a pesar de tener niveles bajos de este factor. Las hemorragias son raras, con valores de factor VII por encima de 30%.

El diagnóstico se sospecha por un tiempo de protrombina prolongado y

se confirma con la dosificación de la actividad del factor.

Etiología

La deficiencia del factor VII es un trastorno autónomo recesivo. El gen del factor VII está en el brazo largo del cromosoma 13 en 13q34[2].

Los niveles plasmáticos del factor VII están determinados por factores ambientales y genéticos. Estos últimos explican hasta la mitad de sus variaciones. Los factores ambientales, como el producto de la grasa dietética

y los niveles de los triglicéridos en el plasma, se correlacionan positivamente con el factor VII. Los niveles de colesterol y otros factores, como la edad, la obesidad, la diabetes y, en las mujeres, el uso de los anticonceptivos, pueden afectar los niveles del factor VII[1-3].

Epidemiología

La deficiencia heredada del factor VII es el más común de los trastornos raros de la coagulación, con un predominio estimado entre 1:300.000 y 1:500.000. En Francia, se estima una prevalencia de 1:1'000.000.

La deficiencia del factor VII se hereda de una manera autosómica recesiva y su frecuencia se aumenta perceptiblemente en los países donde hay lazos de consanguinidad[1, 4, 5].

Descripción clínica

Por razones no muy claras, no hay una relación directamente proporcional entre los niveles del factor VII, los síntomas de sangrado y la mortalidad. Existen cuatro formas de presentación clínica[6]:

Forma asintomática. Como su nombre lo indica, se trata de pacientes con niveles bajos de factor VII, con una actividad disminuida entre 1 y 5%; por lo tanto, no presentan manifestaciones clínicas.

Forma leve. Es de aparición tardía y la forma más frecuente (50 a 60%). Sus manifestaciones clínicas incluyen sangrado mucocutáneo (epistaxis, sangrado gingival) y complicaciones hemorrágicas posquirúrgicas.

Forma grave. Corresponde a 20% de los casos, aproximadamente. Se manifiesta con hemartrosis y, como la hemofilia, puede progresar a artropatía crónica y degeneración articular grave. A diferencia de la hemofilia, los hematomas musculares son raros. Además, puede presentarse sangrado gastrointestinal, melenas, hematuria y metrorragias.

Forma grave que amenaza la vida. Es relativamente rara. Representa 10 a 17% de los casos. Se caracteriza por hemorragias en el sistema nervioso central, generalmente, durante las primeras semanas o meses de vida, a veces con resultados fatales.

Tratamiento

El único tratamiento disponible es la terapia de remplazo del factor deficiente, con concentrado de factor VII de plasma humano.

El factor VII recombinante activado está actualmente en estudio.

Se considera que es suficiente para detener o prevenir el sangrado y mantener niveles adecuados de factor VII.

Se recomiendan niveles del 50% para que el paciente pueda ser sometido a intervenciones quirúrgicas.

El pico máximo plasmático se obtiene a los 30 minutos después de su administración; la vida media es de 4 a 6 horas[7].

El tratamiento recomendado en pacientes con déficit de factor VII se hace con factor VII activado, como sigue.

- Profiláctico: es a largo plazo, la dosis es de 10 a 50 U/kg, una a tres veces por semana.
- En caso de requerirse un procedimiento quirúrgico, se administran dosis de 8 a 40 U/kg, cada 2 a 3 horas en el posoperatorio inmediato, por 24 horas, y se continúa con iguales dosis, con intervalos de 3 a 8 horas, asociadas a ácido tranexámico por un largo periodo en el posoperatorio, según la evolución. Se deben vigilar los niveles del factor VII[8].
- En caso de sangrado activo articular, hemartrosis, se usa una dosis de 14 a 30 ìg/kg.
- La infusión continua de factor VII activado se ha usado en mujeres embarazadas con déficit, que van a someterse a cesárea [9].
- Durante los episodios de sangrado agudo que comprometan la vida del paciente, se deben usar hemoderivados.

Complicaciones

Dentro de las complicaciones del déficit de factor VII tenemos:

- El sangrado excesivo o hemorragias severas.
- Alteraciones neurológicas por sangrado en el sistema nervioso central.
- Alteraciones articulares en casos graves, que conllevan a deformidades o limitación para la movilización y funcionamiento de la articulación y ésta puede deteriorarse aun más cuando se presenta frecuentemente.

Pronóstico

Se trata de un trastorno crónico de la coagulación, o de por vida, si es hereditario.

El pronóstico puede ser bueno si se diagnostica a tiempo o antes de que aparezcan las complicaciones.

El inicio de un tratamiento o profilaxis inmediata cambia el curso de la historia natural de la enfermedad y disminuye las complicaciones. Por ende, los pacientes que reciben tratamiento oportuno tienen control de sus síntomas y una buena calidad de vida, porque se reduce el riesgo de presentar secuelas permanentes, discapacidad o desenlaces fatales por sangrados múltiples.

Calidad de vida

La calidad de vida de estos pacientes depende de los síntomas y complicaciones que presenten en el momento en que se haga el diagnóstico y se inicie el tratamiento.

Los casos anteriormente descritos nos ilustran con claridad la importancia de saber que esta enfermedad existe y conocer su presentación clínica, para tener un alto índice de sospecha en el momento de nuestra práctica médica, y poder hacer un enfoque diagnóstico y terapéutico apropiado.

En el primer paciente se sospechó un trastorno de la coagulación por la presencia de importante sangrado intracerebral. El diagnóstico se hizo cuando ya presentaba una complicación y, actualmente, este paciente presenta discapacidad permanente.

En el segundo caso, conociendo los antecedentes familiares, se realizaron los estudios pertinentes con resultados positivos para esta enfermedad (actividad del factor VII, 0%) y se inició tratamiento rápidamente, con lo cual se logró que este paciente no presentara complicaciones que lo llevaran a una secuela permanente y discapacidad. En la actualidad, nuestro segundo paciente tiene un desarrollo psicomotor normal, con un desempeño familiar, social, intelectual y escolar adecuado.

Conclusión

La deficiencia hereditaria del factor VII es un trastorno muy raro de la coagulación, que se transmite de forma autosómica recesiva y cuyas manifestaciones clínicas no guardan relación directa con la seriedad del cuadro clínico, lo cual dificulta la identificación de pacientes con riesgo de sangrado.

En la familia analizada, dos hijos tenían déficit absoluto, con las complicaciones mencionadas en la literatura. El hijo mayor tenía niveles normales de factor VII y el hijo menor tenía niveles bajos con síntomas leves. El padre también presentó niveles bajos, pero estaba asintomático. En la madre de los pacientes también se encontraron niveles bajos del factor VII, con síntomas leves. El estudio genético molecular en los miembros de la familia sería de gran utilidad para identificar mutaciones en el cromosoma 13, en 13q34.

El tratamiento continúa siendo la profilaxis primaria y secundaria con el factor VII en los pacientes sintomáticos. Además, se deben tomar todas las medidas de prevención para disminuir el riesgo de sangrado.

Bibliografía

1. Blackwell Science Ltd. Factor VII deficiency. *Br J Hematol.* 2002;118:689-700. Este es un grupo editorial y el

- nombre del grupo editorial es uno de los autores principales BLACWELL. También aparece así en internet.
2. Boltin D, Boguslavski V, Goor Y, Elkayam O. *Primary Factor VII deficiency*. IMAJ. 2008;10:475-6.
 3. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia*. 2002;8:308-21.
 4. Brooks BP, Meck JM, Haddad BR, Bendavid C, Blain D, Toretzky JA. Factor VII deficiency and developmental abnormalities in a patient with partial monosomy of 13q and trisomy of 16p: case report and review of the literature. *BMC Medical Genetics*. 2006;7:2.
 5. Giansily-Blazot M. Inherited factor VII deficiency. Orphanet Encyclopedia, junio 2004.
 6. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. *Recessively inherited coagulation disorders*. *Blood*. 2004;104:1243-52.
 7. Dike GW, Griffiths D, Bidwell E, Snape TJ, Rizza CR. A factor VII concentrate for therapeutic use. *Br J Hematol*. 1980;45:107-18.
 8. Ingerslev J, Knudsen L, Hvid L, Tnager MR, Fedberg U, Sneppen O. Use of recombinant factor VIIa in surgery in factor VII deficient patients. *Haemophilia*. 1997;3:215-8.
 9. Jiménez-Yuste V, Villar A, Morado M, Canales M, Hernández MC, Sanjurjo MJ, *et al*. Continuous infusion of recombinant activated factor VII during cesarean section delivery in patient with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia*. 2000;6:588-90.